

Reszinkronizációs terápia – Primer implantáció és upgrade

Szegedi Nándor,
Széplaki Gábor,
Kovács Attila,
Nagy Klaudia Vivien,
Németh Tamás,
Kutyifa Valentina,
Molnár Levente,
Oszthimer István,
Zima Endre,
Szilágyi Szabolcs,
Emin Evren Özcan,
Geller László,
Merkely Béla

Semmelweis Egyetem,
Városmajori Szív- és Érgyógyászati
Klinika, Budapest

Levelezési cím:
Merkely Béla
1122 Budapest, Városmajor u. 68.
E-mail: merkely.bela@gmail.com

Kulcsszavak:

kardiális részinkronizációs terápia,
primer implantáció, upgrade

Keywords:

cardiac resynchronization therapy,
primary implantation, upgrade

A kardiális részinkronizációs terápia (CRT) indikációs területeit napjainkban már jól kidolgozott szakmai irányelvek foglalják össze, ennek ellenére igen magas a non-reszponderek száma, ami arra utal, hogy egy összetettebb szempontrendszer szükséges az optimális betegkiválasztáshoz. Kevés adat vonatkozik arra, hogy mikor alkalmazandó a biventrikuláris ingerlés a korábban végleges pacemaker-, vagy implantábilis kardioverter defibrillátor (ICD) implantáción átesett betegek körében. A krónikus jobb kamrai ingerlés által okozott patológiás elektromos aktiváció ugyanis a kamraizomzat mechanikus disszinkronizációját, majd következményes átépülését (remodelling) okozhatja, amely idővel a balkamra-funkció csökkenését, a morbiditás és mortalitás emelkedését vonhatja maga után. Ezen betegek esetében a biventrikuláris ingerlés a kamrák szinkronizálása révén visszafordíthatja a káros remodellinget és így a balkamra-funkció, a tünetek és a túlélés javulását eredményezheti. Jelen összefoglaló a primer CRT-implantációra és upgrade-re vonatkozó optimális betegkiválasztás, a haszon-kockázat-költség témakörét hivatott tárgyalni korábban megjelent publikációk alapján.

Resynchronization therapy: primary implantation and upgrade

Indication of cardiac resynchronization therapy (CRT) is summarized by current guidelines. However more criteria for optimal patient selection are needed due to high number of non-responders. It is also less well established in which cases we should use biventricular pacing regarding patients with prior pacemaker or implantable cardioverter defibrillator (ICD) implantation. Chronic right ventricular pacing changes the electric activation of the ventricles and leads to mechanical dyssynchrony which can cause myocardial remodeling and left ventricular dysfunction, leading to increased morbidity and mortality. In these patients biventricular stimulation synchronizes the ventricles which may reverse the pathological remodeling, may also improve the left ventricular function, as well as the symptoms and survival. This publication is destined for summarizing optimal patient selection regarding primary CRT implantation and upgrade. In addition the risk-benefit-cost relations were also evaluated, based on data of prior studies.

Patomechanizmus

A részinkronizációs kezelés alapja, hogy az üregek kontrakciójának összehangolásával a QRS-komplexus keskenyebbé válását (1. ábra) és a balkamra-funkció javulását eredményezi. Ennek következtében a reszponderek esetében a tünetek mérséklődnek, javul a morbiditási és mortalitási ráta, csökken a hospitalizációk száma, és csökken a pitvari és kamrai aritmiák előfordulási gyakorisága is (1–6).

A részinkronizációs terápia indikációs köre

A kardiális részinkronizációs kezelés indikációs köre a 2012-ben és 2013-ban kiadott európai irányelveknek (1, 2) hála ma már jól meghatározott a szívégtelen betegpopulációban (1. táblázat). Az ingerületvezető rendszer károsodása miatt kialakuló elektromos és következményes mechanikus disszinkronia a kamrai kontrakciók hatékonyságának romlásában manifesztálódik. A szív-



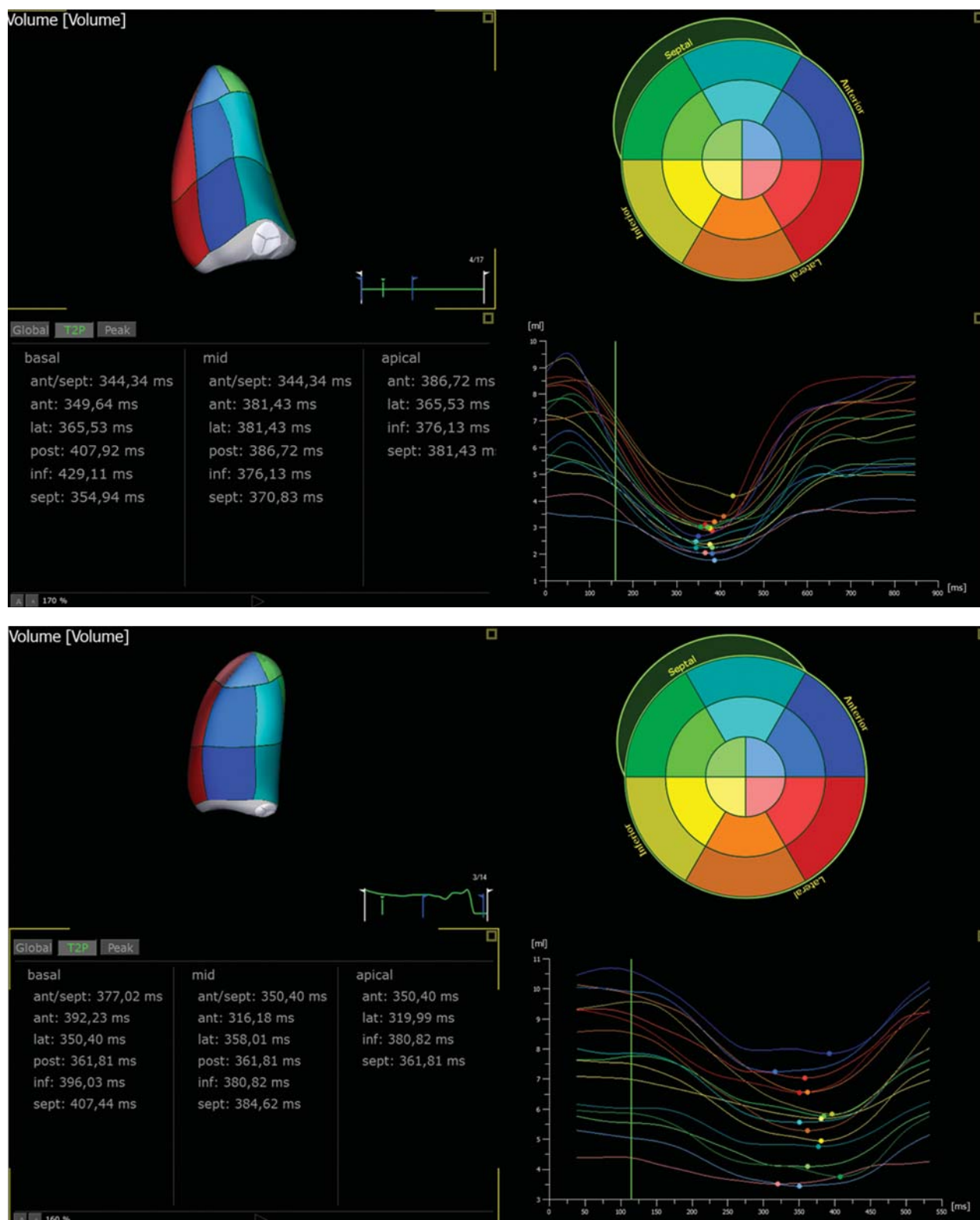
1. ábra. A: Igen széles, bal Tawara-szár-blokk morfológiájú, nem fragmentált QRS, és hosszú PQ-szakasz, B: biventrikuláris ingerlés EKG-morfológiája keskeny QRS-sel

1. táblázat. CRT-P/D indikációs területeinek egyszerűsített vázlata (1, 2) (BTSZB: bal Tawara-szár-blokk, EF: bal kamrai ejekciós frakció, NYHA: New York Heart Association stádium, PF: pitvarfibrilláció, PM: pacemaker, SR: sinusritmus, QRS: QRS-szakasz)

„Klasszikus” indikáció (I. osztályú ajánlás)		„Alternatív” indikációk (IIa, illetve IIb osztályú ajánlás)		
NYHA II-IV, SR		NYHA II-IV, SR	NYHA III-IV, permanens PF	NYHA II-IV, PM indikáció
QRS	BTSZB, QRS >120 ms	Nem BTSZB, QRS >150 ms (IIa) vagy QRS >120 ms (IIb)	QRS >120 ms, morfológia nem számít (IIa)	Nem számít sem a morfológia, sem a szélesség (IIa)
EF	≤35%	≤35%	≤35%	≤35%

elégtelen betegek kb. 15-30%-ában ennek megfelelően a 12 elvezetéses felszíni EKG-n széles QRS-komplexussal járó Tawara-szár-blokkot, leginkább bal Tawara-szár-blokkot látunk (7).

Megjegyzendő, hogy a „klasszikus” indikáció (NYHA II-IV. stádium, bal Tawara-szár-blokk és EF<35%) mellett erősebb, az egyéb indikációk mellett gyengébb szintű ajánlások állnak. Általában



2. ábra. SDI-analízis normál (fent) és diszszinkron (lent) bal kamra esetén (3D echokardiográfia)

elmondható, hogy a kisebb centrumok kevesebb műtétet végeznek és a „klasszikus” indikációt preferálják, míg a nagyobb centrumokban a magas esetszám

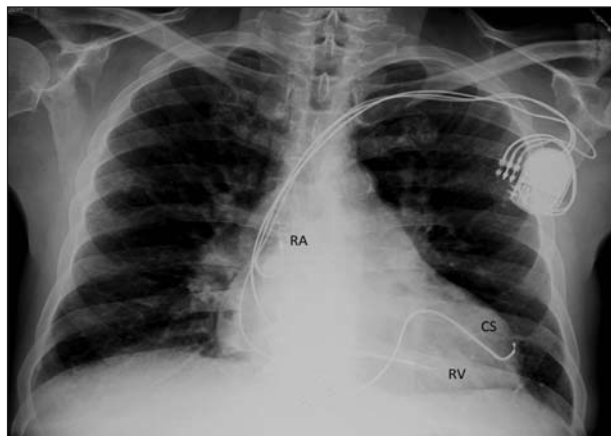
és nagyobb tapasztalat miatt az „alternatív” indikációk és „upgrade”-ek nagyobb gyakoriságát figyelhetjük meg (8).

Optimális betegkiválasztás, sikerességet meghatározó tényezők

A beavatkozás kritikus pontja a bal kamrai elektróda pozicionálása, amely a sikerességet a leginkább befolyásolja. Az optimális lokalizáció a legkésőbb aktiválódó bal kamrai régió, amely az esetek többségében a basalis postero-lateralis területet jelenti. Ennek további pontosítására használhatunk echokardiográfiás (pl. M-mód, szöveti Doppler-echokardiográfia), illetve egyéb képalkotó technikákat is (pl. SPECT). A következőkben csak a disszinkronia megítélésére leginkább alkalmasnak tűnő két módszert ismertetjük röviden (9–14).

A speckle-tracking (foltkövetés) technika használatával pontosabb képet kapunk az egyes, kijelölt szívmusculussegmentumok egymáshoz viszonyított kontrakciós és relaxációs mintájáról, így az esetleges diszszinkroniáról. A hagyományos, kétdimenziós ultrahangképeken a myocardiumot egyedi mintázat jellemzi, amelynek egy-egy akusztikus markerekként az egymást követő képkockákon is azonosíthatók, mozgásuk ezáltal követhető.

A modernebb, real-time 3D-echokardiográfiával történő mérések talán a legígéretesebbek. A szisztolés diszszinkronia index (SDI) meghatározás esetén a kamra üregét 16 szubvolumenre osztjuk és azt vizsgáljuk, hogy mikor érik el az egyes szegmentumok a szisztolé során a kontrakció „csúcsát”, tehát mikor a legkisebb a térfogatuk. Az eddig a pillanatig eltelt szegmentális időintervallumok standard deviációja az SDI (2. ábra). Jelenleg ezzel a módszerrel határozható meg legpontosabban a legkésőbb aktiválódó bal kamrai szegmentum, ahol elhelyezett elektródával az optimális szinkronitás elérhető. Egyre inkább úgy tűnik, hogy az SDI a beavatkozás várható sikerességének egyik legjobb előrejelzőjeként alkalmazható, akár „nem klasszikus” indikációk esetén is, bár az előzőekben részletezett echokardiográfiás módszerek hasznosságának igazolására további, multicentrikus vizsgálatokra van szükség. A CRT indikációjának felállítása, majd a bal kamrai elektróda célterületének meghatározása után a következő, és egyben legkomolyabb nehézséggel az implantáció alkalmával találjuk szembe magunkat, bal kamrai elektróda pozicionálása során. Az esetek többségében (kb. 90%) a sinus coronarius oldalága alkalmas a bal kamrai elektróda elhelyezésére (3. ábra). Ilyenkor egy speciális végű elektródával rugalmas rögzítést érünk el a vénában, bár ritkán előfordulhat, hogy a stabil pozíciót ezzel nem lehet biztosítani, ilyenkor más módszerekre van szükség, pl. stent beültetésére (15–18). A CRT implantációk mindennapos nehézségét a sinus coronarius ágrendszerének egyedi variabilitása adja, ugyanis a legkésőbb aktiválódó területre sokszor nem vezet az elektróda rögzítésére használható oldalvéna, sőt ritkán az is előfordul, hogy egyáltalán nem találunk



3. ábra. Biventrikuláris pacemaker-implantáción átesett beteg röntgenképe (rövidítések: RA: jobb pitvari elektróda, RV: jobb kamrai elektróda, CS: sinus coronarius oldalágába pozicionált elektróda)

stabil elektródapozíciót a vénás rendszerben. Gyakori problémának számít a sinus coronariusban elhelyezett elektróda által okozott n. phrenicus ingerlés és rekeszrágás. Ennek kiküszöbölésére megoldást jelenthetnek a négypólusú (quadripolaris) elektródák, amelyek használatával számos ingerlési konfiguráció közül választhatunk, így megtalálható az a beállítás, amely mellett hatékony bal kamra ingerlés érhető el, rekeszrágás nélkül.

Nem optimális vénás anatómia esetén jelenleg a következő lehetőségek állnak rendelkezésre a bal kamrai elektróda pozicionálására (esetek kb. 10%-a):

- × transzseptális rögzítés (az interatrialis szeptum punkcióját követően, a bal kamra endocardiumában való rögzítés) (19),
- × thoracotomiás/torakoszkópiás sebészi rögzítés az epicardiumban (7).

A CRT-implantációk sikeraránya rövid távon 95%-os. A hosszú távú sikerességet meghatározó tényezők egy részét relatíve nagy esetszámú tanulmányoknak köszönhetően már régóta ismerjük (2. táblázat). A sikeres implantáció és jó terápiás válasz megítélése változó, de általánosságban elmondható, hogy reszponderitásról beszélhetünk, ha a NYHA funkcionális stádium legalább eggyel csökken, a bal kamrai ejekciós frakció (kb. 15-20%-kal) javul, bal kamrai üregméretek csökkennek (pl. LVESD legalább 15%-kal), a morbiditás és mortalitás csökken.

Az európai irányelv alapján indikált CRT-implantációk tekintetében kb. 30% a nonreszponderek aránya, ugyanakkor a normál QRS-sel rendelkezők egy részénél is jelentkezhet mechanikus disszinkronia, így náluk potenciálisan hasznos lehetne a részinkronizációs terápia annak ellenére, hogy a guideline alapján nem kapnának biventrikuláris pacemakert (7, 28). Ezek az adatok a várhatóan jó reszponderitást előrejelző egyéb – elsősorban EKG és echokardiográfiás – paraméterek

2. táblázat. CRT-implantációk hosszú távú sikerességét meghatározó tényezők. Több paraméter együttes alkalmazása esetén magas a prediktív érték, de önálló prediktorokként is használhatók. (Megjegyzés: az adatok egy része alcsoport-analízisekből származik. Rövidítések: AP-S delay: anteroposterior-septalis késés, BMI: testtömegindex, DCM: dilatatív cardiomyopathia, GFR: glomerulus filtrációs ráta, IVMD: kamrákon belüli mechanikus disszinkronia, LAVI: bal pitvari volumen index, LVEF: bal kamrai ejekciós frakció, LVESD: bal kamrai végszisztolés átmérő, RDW: vörösvértest eloszlási szélesség, SDI: szisztolés diszszinkronia index)

	Jó válasz várható	Roszbabb válasz várható
Nem (3)	Nő	Férfi
DCM fennállás ideje (19)	Rövid (< 24 hónap)	Hosszú (>24 hónap)
DCM típusa (3, 20)	Nem iszkémiás	Iszkémiás
QRS-fragmentáltság (20)	Nem fragmentált	Fragmentált
QRS-morfológia (1–3, 23)	BTSZB	JTSZB, IVCD
QRS-szélesség (1–3, 23)	>150 ms	<150 ms
Ritmus (1–3, 21)	Sinusritmus (Pitvarfibrilláció)	(Pitvarfibrilláció)
PQ-szakasz (23, 24)	Hosszú (>200 ms)	Normális (<200 ms)
RDW (25, 26)	normális	magas
BMI (3)	<30 kg/m ²	>30 kg/m ²
LAVI (3)	Alacsony (<40 ml/m ²)	magas
LVESD (mm) (20)	Relatív kicsi (<48 mm)	Relatív nagy (>48 mm)
AP-S delay (9)	+	–
IVMD (9, 10)	+	–
SDI (10–12)	8–10,7%	<7%
Vesefunkció (GFR) (27)	GFR >50 ml/min	GFR <50 ml/min

használatára ösztönöznek. Hozzá kell tenni, hogy a fent felsorolt legtöbb kritérium prediktív értéke nem önmagában, hanem több paraméter együttes használata esetén lesz igazán erős. Különösen felértékelődik ez a szempontrendszer, ha el kívánjuk kerülni a felesleges beavatkozásokat, figyelembe véve a CRT-implantációk relatíve magas szövődményrátáját.

CRT-upgrade

Az összes CRT-implantáció kb. 30%-a upgrade, azaz korábban permanens pacemaker, vagy ICD-implantáción átesett betegek esetében történő bal kamrai ingerléssel való „kiegészítés”. Erre például azért lehet szükség, mert a krónikus jobb kamrai ingerlés tulajdonképpen „extrinsic bal Tawara-szár-blokk”-os elektromos aktivációt idéz elő, ami mechanikus disszinkroniához és kamrai remodellinghez vezethet, ezáltal a balkamrafunkció csökkenésnek és a szívelégtelenség kifejlődésének magasabb lesz a rizikója (pacing-indukálta cardiomyopathia). A bal kamrai ingerlés hozzáadásával a kamrák ismételten szinkronba kerülnek, így az előbb leírt kóros remodelling visszafordul, és mind a szívelégtelenség klinikumában, mind a mérhető paraméterekben javulás fog bekövetkezni (29, 30). A CRT upgrade-re vonatkozóan a 2013-as európai ajánlásban jelent meg először indikáció (2).

A fent leírt, CRT-implantáció sikerességét meghatározó tényezők több száz betegen végzett tanulmányok adatai alapján upgrade esetén nem használhatók olyan jól, mint „de novo” implantáció esetén.

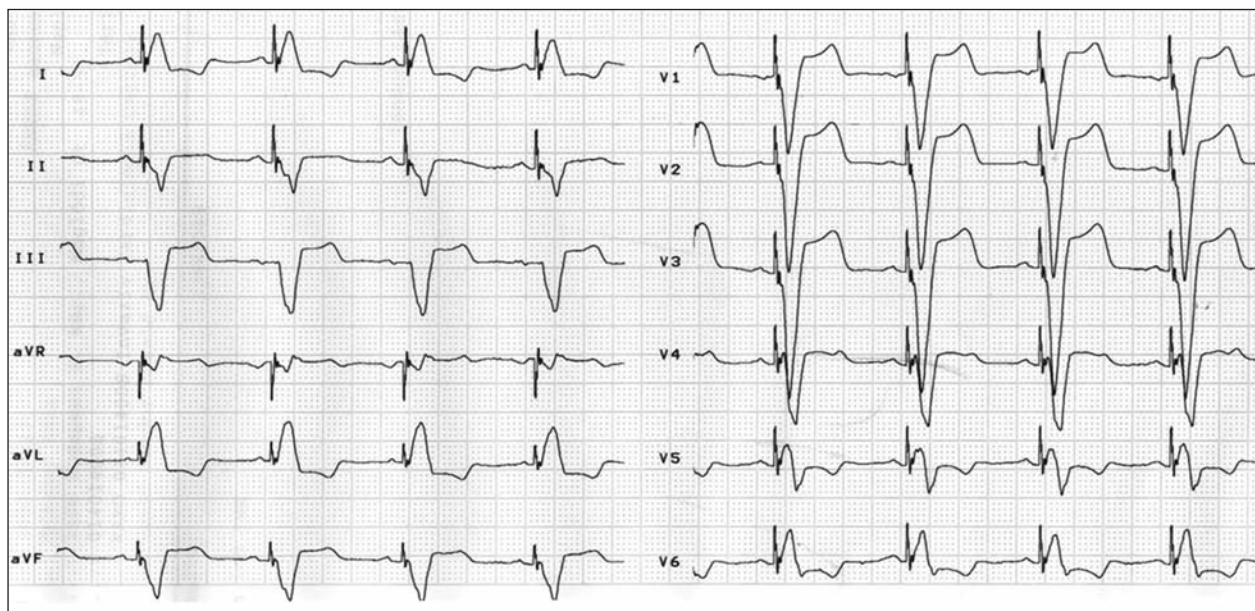
CRT upgrade-nél kevésbé használható prediktorok (28–35):

- × bal kamrai üregméretek és ejekciós frakció,
- × eredeti QRS szélessége,
- × alapritmus,
- × nem,
- × viszkémiás/nem iszkémiás etiológia,
- × jobb kamrai pace időtartama (pacemaker-dependencia időtartama).

Egyes publikációk alapján CRT upgrade-nél jól használható prediktorok (10, 19, 32):

- × QRS százalékos redukciója, amely az implantáció hatására bekövetkezett (kb. 15%-os redukció esetén magas reszponderitás várható),
- × IVMD és SDI,
- × kisebb üregméretek (LVESD<48 mm, LVEDD<58 mm),
- × rövid ideje fennálló cardiomyopathia (<24 hónap).

A primer CRT-implantációk és upgrade között sikeresség, késői morbiditás és mortalitás tekintetében nincs különbség (sem klasszikus, sem alternatív indikációk esetén), így a beavatkozás indikálásánál az upgrade magasabb szövődményrátája (19% vs. 15%) miatt kell óvatosan eljárunk (35–37).



4. ábra. A jobb kamrai ingerlés által okozott bal Tawara-szár-blokkhoz hasonló morfológiájú széles QRS, amely jelentős interventrikuláris disszinkroniához vezethet. A rendszer biventrikuláris upgrade-je a kamrák szinkronizálásával javíthatja a balkamra-funkciót

Az eszköz-implantációra való betegkiválasztás során figyelemmel kell lennünk a potenciális kockázat-hason és a költség-hatékonyság szempontjaira is. Gyakran látjuk, hogy az ICD-implantáción átesett betegek jelentős részénél teljesül az utánkötés során a CRT indikációja, ezért upgrade-re lesz szükség, a két beavatkozásnak pedig együttesen jóval magasabb a kockázata és a költsége, mintha a beteg primeren CRT-D-t kapott volna (38). Ezen a gondolatmeneten elindulva válogatott betegeknél megfontolandó már alacsonyabb funkcionális stádium (NYHA II) esetén is a CRT-implantáció, amelyre a 2012-es és 2013-as európai irányelvben indikáció is megjelent (1, 2). Ezáltal jobb lenne a CRT primer kihasználtsága és kevesebb upgrade történne. Óvatosságra és a prediktorok használatára int viszont a betegkiválasztásnál az a vizsgálati eredmény, miszerint a nonreszponderek között a kamrai tachycardiák száma jelentősen nő, hiszen ilyen esetekben újabb invazív beavatkozás (a tachycardia transzkatóderes ablációja) válhat szükségessé (6).

Permanens pacemaker-indikáció esetén, különösen ha magas százalékban várható jobb kamrai ingerlés (pl. III. AV-blokk miatt implantált pacemaker), fontos a „pacing-indukálta cardiomyopathia” korai felismerése. Bal kamrai szisztolés diszfunkció észlelésekor az ennek megfelelő gyógyszeres terápia bevezetése szükséges, amennyiben viszont ez 2-3 hónap alatt nem eredményez javulást, a CRT-upgrade-et minél hamarabb meg kell fontolni, hiszen ilyenkor még a kisebb üregméretek és a rövid ideje fennálló cardiomyopathia miatt jobb válasz várható (19, 39). Megfontolandó továbbá a korai CRT-beültetés azon klasszikus pacemaker-indikációval

rendelkező betegeknél, akiknél várhatóan magas lesz a kamrai ingerlési arány és közepes mértékben csökkent a balkamra-funkció, ezzel csökkenthető a jobb kamrai ingerlés negatív hatása ebben a betegcsoportban.

Következtetések

Összegzésként elmondható, hogy mind a primer CRT-implantáció, mind a CRT-upgrade esetén az ajánlások mellett egyéb, válasz-készséget meghatározó szempontok figyelembe vételével, minden betegnél individuális indikációt kell felállítanunk, tekintettel a beavatkozások viszonylag magas szövődmenyrátájára és költségére. A kezelésre adott választ meghatározó tényezők eltérnek a primer implantáció és az upgrade esetén. Tekintettel arra, hogy jelenleg kevés adat áll rendelkezésre a CRT-upgrade-re való optimális betegkiválasztást illetően, ebben a betegcsoportban további vizsgálatokra van szükség a jó terápiás válasz prediktorainak megtalálásához. Erre a kérdésre reményeink szerint a prospektív, randomizált, multicentrikus Budapest Study adhatja meg a választ, amely a korábban pacemaker/ICD-implantáción átesett, magas kamrai pacerárányal bíró (legalább 20%), szívélgtelen betegekben vizsgálja a CRT-upgrade hatékonyságát.

Megjegyzés

A munka az OTKA 105555 és Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatásával készült el.

Dr. Geller László és dr. Széplaki Gábor a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Ösztöndíjas kutatói.

Irodalom

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.
- Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2013; 15: 1070–1118.
- Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M, et al. Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: the MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2366–73.
- Yannopoulos D, Lurie KG, Sakaguchi S, et al. Reduced atrial tachyarrhythmia susceptibility after upgrade of conventional implanted pulse generator to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1246–51.
- Eickholt C, Siekiera M, Kirmanoglou K, et al. Improvement of left ventricular function under cardiac resynchronization therapy goes along with a reduced incidence of ventricular arrhythmia. *PLoS One* 2012; 7 (11): e48926.
- Thijssen J, Borleffs CJ, Delgado V, et al. Implantable cardioverter-defibrillator patients who are upgraded and respond to cardiac resynchronization therapy have less ventricular arrhythmias compared with nonresponders. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2282–9.
- Merkely B. Krónikus szívelégtelenség reszinkronizációs kezelése. *Orvosképzés* 2011; 86: 198–203.
- Hernandez Madrid A, Matía Francés R, Moro C, et al. Cardiac Resynchronization Therapy: Do Patient Selection and Implant Practice Vary Depending on the Volume a Center Handles? *Pacing Clin Electrophysiol* 2013; 36: 863–71.
- Kristiansen HM, Volland G, Hovstad T, et al. The impact of left ventricular lead position on left ventricular reverse remodelling and improvement in mechanical dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13: 991–1000.
- Kapetanakis S, Bhan A, Murgatroyd F, et al. Real-time 3D echo in patient selection for cardiac resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 16–26.
- Aly MF, Kleijn SA, de Boer K, et al. Comparison of three-dimensional echocardiographic software packages for assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony and prediction of response to cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 700–10.
- Kleijn SA, Aly MF, Knol DL, et al. A meta-analysis of left ventricular dyssynchrony assessment and prediction of response to cardiac resynchronization therapy by three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13: 763–75.
- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539–50.
- Nakamura K, Takami M, Shimabukuro M, et al. Effective prediction of response to cardiac resynchronization therapy using a novel program of gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Europace* 2011; 13: 1731–7.
- Döring M, Braunschweig F, Eitel C, et al. Individually tailored left ventricular lead placement: lessons from multimodality integration between three-dimensional echocardiography and coronary sinus angiogram. *Europace* 2013; 15: 718–27.
- Geller L, Szilágyi S, Zima E, et al. Long-term experience with coronary sinus side branch stenting to stabilize left ventricular electrode position. *Heart Rhythm* 2011; 8: 845–50.
- Szilágyi S, Merkely B, Roka A, et al. Stabilization of the coronary sinus electrode position with coronary stent implantation to prevent and treat dislocation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 303–307.
- Duray GZ, Hohnloser SH, Israel CW. Coronary sinus side branches for cardiac resynchronization therapy: prospective evaluation of availability, implant success, and procedural determinants. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 489–94.
- Kutyifa V, Merkely B, Szilágyi S, et al. Usefulness of electroanatomical mapping during transeptal endocardial left ventricular lead implantation. *Europace* 2012; 14: 599–604.
- Adelstein E, Schwartzman D, Gorcsan J, 3rd et al. Predicting hyper-response among pacemaker-dependent nonischemic cardiomyopathy patients upgraded to cardiac resynchronization. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 905–11.
- Celikyurt U, Agacdiken A, Sahin T, et al. Relationship between fragmented QRS and response to cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol* 2012; 35: 337–42.
- Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, et al. Impact of QRS Morphology and Duration on Outcomes Following Cardiac Resynchronization Therapy: Results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail* 2013; 6: 1190–8.
- Al Hebaishi YS, Al Shehri HZ, Al Moghairi AM. Predictors of Cardiac Resynchronization Therapy Response: The Pivotal Role of Electrocardiogram. *Scientific World Journal* 2013; 2013: 837086.
- Olshansky B, Day JD, Sullivan RM, et al. Does cardiac resynchronization therapy provide unrecognized benefit in patients with prolonged PR intervals? The impact of restoring atrioventricular synchrony: an analysis from the COMPANION Trial. *Heart Rhythm* 2012; 9: 34–9.
- Rickard J, Kumbhani DJ, Gorodeski EZ, et al. Elevated red cell distribution width is associated with impaired reverse ventricular remodeling and increased mortality in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Congest Heart Fail* 2012; 18: 79–84.
- Celikyurt U, Agacdiken A, Sahin T, et al. Association between red blood cell distribution width and response to cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol* 2012; 35: 215–8.
- Hosoda J, Ishikawa T, Matsushita K, et al. Impact of renal insufficiency on long-term clinical outcome in patients with heart failure treated by cardiac resynchronization therapy. *J Cardiol* 2012; 60: 301–5.
- Ghio S, Constantin C, Klersy C, et al. Interventricular and intra-ventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J* 2004; 25: 571–8.
- Shimano M, Tsuji Y, Yoshida Y, et al. Acute and chronic effects of cardiac resynchronization in patients developing heart failure with long-term pacemaker therapy for acquired complete atrioventricular block. *Europace* 2007; 9: 869–74.
- Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. The effects of right ventricular apical pacing on ventricular function and dyssynchrony implications for therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 764–76.
- Bogale N, Witte K, Priori S, et al. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 974–83.
- Rickard J, Cheng A, Spragg D, et al. QRS narrowing is associated with reverse remodeling in patients with chronic right ventricular pacing upgraded to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2013; 10: 55–60.
- Fröhlich G, Steffel J, Hürlimann D, et al. Upgrading to resynchronization therapy after chronic right ventricular pacing improves left ventricular remodeling. *Eur Heart J* 2010; 31: 1477–85.
- Duray GZ, Israel CW, Pajitnev D, et al. Upgrading to biventricular pacing/defibrillation systems in right ventricular paced congestive heart failure patients: prospective assessment of procedural parameters and response rate. *Europace* 2008; 10: 48–52.
- Foley PW, Muhyaldeen SA, Chalil S, et al. Long-term effects of upgrading from right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Europace* 2009; 11: 495–501.
- Poole JE, Gleva MJ, Mela T, et al. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation* 2010; 122: 1553–61.
- Chen S, Ling Z, Kiuchi MG, et al. The efficacy and safety of cardiac resynchronization therapy combined with implantable cardioverter defibrillator for heart failure: a meta-analysis of 5674 patients. *Europace* 2013; 15: 992–1001.
- Scott PA, Whittaker A, Zeb M, et al. Rates of upgrade of ICD recipients to CRT in clinical practice and the potential impact of the more liberal use of CRT at initial implant. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35: 73–80.
- Nazeri A, Massumi A, Rasekh A, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33: 37–40.